

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

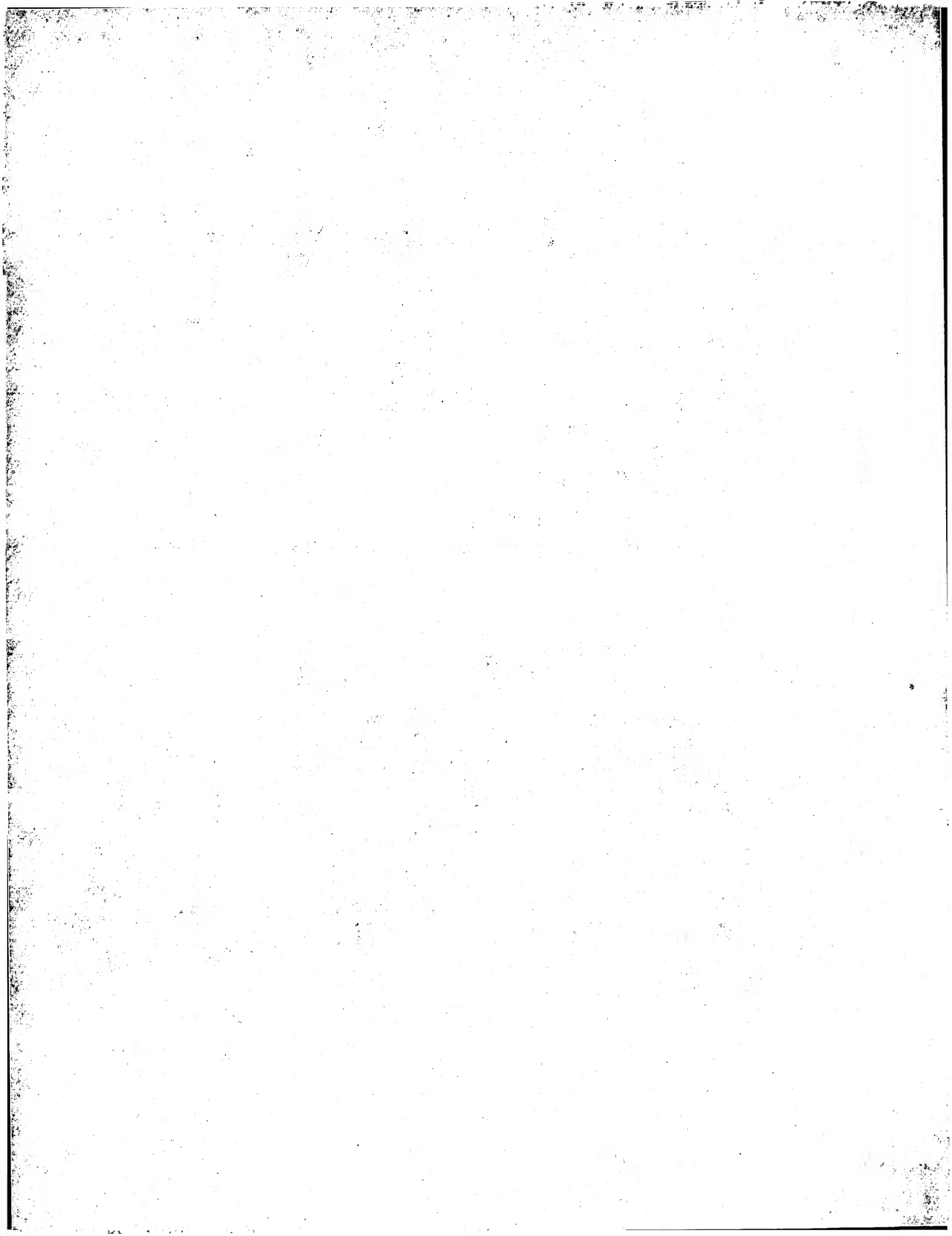
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 39 14 622 A 1**

⑤1 Int. Cl. 5:
A 61 K 47/00
A 61 K 9/00

②1 Aktenzeichen: P 39 14 622.7
②2 Anmeldetag: 3. 5. 89
④3 Offenlegungstag: 8. 11. 90

DE 39 14 622 A 1

⑦1 Anmelder:
Fiegert-Seibt, Edda, Dr.rer.nat., 8000 München, DE

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 **Arzneimittel auf Basis lipoider Grundlagen**

Beschrieben wird ein Verfahren zur Verarbeitung von biologischem Material in lipoiden Grundlagen, wonach homogene, normierbare, stabile Arzneimittel auf Basis lipoider Grundlagen hergestellt werden können.

DE 39 14 622 A 1

Beschreibung

Bisher werden Zäpfchen, Pflaster, lipide Tabletten, Pellets und dergleichen pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen mit Extrakten aus Pflanzen, Pflanzenteilen, Tierorganen, Gewebekulturen und/oder deren Mischungen so hergestellt, daß man einen marktüblichen Extrakt in fester, flüssiger oder zähflüssiger bis harziger Zustandsform herstellt oder erwirbt und diesen in eine geschmolzene, bei Raumtemperatur feste Hartfettmasse einbringt, wobei einerseits durch mechanische Dispergierung und/oder andererseits durch Zusatz Lösungsvermittler Substanzen versucht wird, einen hohen Dispersionsgrad zu erreichen, ohne dabei gleichzeitig zu viel Luft in die flüssige, bei Abkühlung rasch erstarrende Masse einzubringen. Die Luft führt zu Inhomogenität, Brüchigkeit und mikrobieller Kontamination der Zäpfchen und häufig auch zur Instabilität wirksamer Bestandteile.

Die extrakthaltige Hartfettmasse wird gelagert, gegebenenfalls analysiert und schließlich durch Wiedererwärmen vor der Verformung wieder verflüssigt.

Die marktüblichen Pflanzenextrakte oder Extrakte aus tierischem Gewebe enthalten neben den Extraktivstoffen meist einen mehr oder weniger hohen Anteil an störenden Hilfsstoffen wie Wasser, Alkohol, Milchsücker, Dextrose, Dickungsmittel u. ä., der bei Fluidextrakten, Trockenextrakten oder Ölkonzentraten häufig bis zu 80% der Gesamtmasse ausmacht. Diese Extrakte bieten für die Weiterverarbeitung zu Suppositorien eine Reihe von technologischen Schwierigkeiten, die häufig durch die Hilfsstoffe hervorgerufen werden, z. B. inhomogene Verteilung von Extraktbestandteilen, Sedimentation der Pulveranteile, Andersfärbigkeit und Sprödigkeit der Zäpfchenspitzen, Brechen von Emulsionen und "Ausschwitzten" des Flüssiganteils aus den Formlingen, "gesprenkeltes" Aussehen bei Schwerlöslichkeit von Extraktbestandteilen u. a. m. Vergleichbare Schwierigkeiten ergeben sich mit zerkleinerten Geweben.

Aus den vorgenannten Gründen ist es Aufgabe der Erfindung, frische oder getrocknete Pflanzen, Pflanzenteile, Tierorgane, Gewebekulturen oder deren Mischungen und/oder Extrakte aus den vorgenannten Bestandteilen möglichst homogen in einer bei Raumtemperatur festen, beim Erwärmen auf 40–50°C sich verflüssigenden, lipiden Grundmasse zu verteilen.

Durch geeignete Kombination und unterbrechungslose Verarbeitung bis zur Rezepturmischung bzw. zum fertiggeformten Produkt gelang es nach dem beschriebenen Verfahren, ohne Einführung von dispersionsfördernden Hilfsstoffen, Zäpfchen bzw. Pflaster herzustellen, deren Homogenität bereits durch Augenschein erkennbar ist. Die chemische Analyse von Leitsubstanzen für die Extrakte brachte den Beweis für deren gleichmäßige Verteilung und für ihre Stabilität während der Lagerung.

Zusätzlich zu den genannten Vorteilen ergaben sich überraschenderweise folgende weitere entscheidende Verbesserungen:

Wenn man zur Herstellung von Extrakten aus biologischem Material nach 1 bis 4 und daraus hergestellten Darreichungsformen nach 5 bis 7 bevorzugt Pflanzen oder Pflanzenteile, Tierorgane oder Gewebekulturen einsetzt, deren Inhaltsstoffe als wenig stabil bekannt sind, wie z. B.

a) Pflanzen mit leichtflüchtigen Inhaltsstoffen wie ätherischen Ölen und Aromen, wie z. B. Kamille,

Thymian, Melisse, Sandelholz, Gewürznelken.

b) Pflanzen, die fette Öle und/oder andere Lipide enthalten, wie z. B. Leinsamen, Portulak, Ricinus, Sojabohnen.

c) Pflanzen mit leicht zersetzlichen, z. B. durch Licht, Sauerstoff, Wärme, Feuchtigkeit pH-Veränderungen spaltbaren Inhaltsstoffen, wie z. B. Baldrian, Knoblauch.

d) Pflanzen, deren Inhaltsstoffe zur Polymerisation oder Adsorption an deren Stoffe neigen, wobei die Polymerprodukte in der Regel wegen schlechterer Resorbierbarkeit weniger wirksam bis unwirksam sind, wie z. B. Harzdrogen wie Aloe, Hopfen, Procyanidinhaltige Drogen wie Crataegus, Ginkgo, Hypericum.

e) Tierorgane mit labilen Wirkstoffen wie hormonhaltige Gewebe, Blutfraktionen, oxidationsempfindliche Fettsubstanzen etc.

so zeichnen sich die nach dem hier beschriebenen Verfahren hergestellten Zäpfchen bzw. anderen Formen gegenüber marktüblichen Präparaten, die nach bisher üblichen Verfahren hergestellt wurden, dadurch aus, daß sie

1. auch bei hohem Gehalt an Extraktivstoffen homogen sind. Sie sind äußerst gleichmäßig in Farbe und Konsistenz, Entmischungen finden nicht statt. Quantitative Analysen verschiedener Einzelstücke zeigen gleiche Gehaltswerte, so daß die von den GMP-Regeln geforderte Chargenmonogenität erfüllt werden kann.

2. auch bei empfindlichen Inhaltsstoffen wird gegebenenfalls eine Normierung auf einen definierten Leitsubstanzgehalt und dessen Lagerstabilität unschwer möglich.

Eine Normierung, das heißt eine genaue Einstellung pharmazeutischer Produkte auf einen bestimmten Wirkstoffgehalt wird in letzter Zeit immer mehr gefordert, nicht zuletzt durch die Anforderungen derjenigen Gesetze, die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel gewährleisten sollen. Dazu gehören die GMP-Richtlinien der WHO, das Arzneimittelgesetz 1976 der BRD mit Nachträgen, verschiedene Betriebsverordnungen, PIC-Richtlinien etc.

Besonders bei Einsatz als instabil geltender Extrakte aus Pflanzen, Pflanzenteilen, Tierorganen, Gewebekulturen und deren Mischungen untereinander oder mit zerkleinerten Pflanzen, Pflanzenteilen, Tierorganen und Gewebekulturen war bisher die Herstellung von lipophilen Arzneimitteln mit definiertem Wirkstoffgehalt mit großen Schwierigkeiten verbunden.

Zur Normierung im Zuge des beschriebenen Verfahrens setzt man zunächst eine geringere Menge an der lipiden, bei Raumtemperatur festen Grundmasse ein, schmilzt diese, vermischt mit dem biologischen Bestandteil oder einer Mischung aus biologischen Bestandteilen und bestimmt nach dem Erkalten analytisch den Gehalt an qualitätsbestimmender Leitsubstanz. Durch Zugabe der zu berechnenden Restmenge an Grundmasse wird der gewünschte Gehalt eingestellt. Die Gesamtmenge wird nochmals geschmolzen und homogenisiert.

3. aus den bereits beschriebenen Vorteilen Homogenität und Normierbarkeit ergibt sich ein weiterer wesentlicher Vorteil, der in der Möglichkeit erheb-

lich exakterer Dosierungsgenauigkeit bei höherem Wirkstoffgehalt besteht, als dies nach den bisherigen Verfahren erreichbar war.

Die Verbesserung der Dosierungsgenauigkeit ist eine weitere entscheidende Maßnahme in der Bemühung um Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.

Da bei den oben beschriebenen bisher üblichen Verfahren häufig Trocken- oder Fluidextrakte mit einem hohen Anteil (60–80% der Gesamtmasse) an Hilfsstoffen eingearbeitet wurden, jede Zäpfchen-Grundmasse aber nur eine begrenzte Menge an Stoffen aufnehmen kann, waren der Dosierung relativ niedrige Grenzen gesetzt.

Das beschriebene Verfahren gestattet die Einarbeitung der reinen Extraktivstoffe, die in dieser konzentrierten Form nicht nur exakter, sondern auch höher dosierbar sind.

Beispiel 1

100 g getrocknete Kamillenblüten werden mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert, der Extrakt auf dem Rotationsverdampfer vorsichtig eingengt und der Rückstand mit 120 g 40°C warmem, geschmolzenem Witepsol vermischt. Man erhitzt nochmals bei Wasserstrahlpumpen-Unterdruck kurzfristig bis zu 50°C, um restliches Lösungsmittel zu entfernen. Dann wird die Masse sofort in Suppositorienformen ausgegossen. Sie reicht für ca. 59 Zäpfchen.

Beispiel 2

Zur Herstellung von ca. 300 Baldrianzäpfchen mit 50 mg reinem Baldrianextrakt pro Zäpfchen wurde in einem Vorversuch ermittelt, wieviel % reine Extraktivstoffe aus der vorliegenden Droge beim angewendeten Extraktionsverfahren erhalten werden. Daraus errechnet sich die einzusetzende Menge an Baldrianwurzeln.

Aus 50 g Baldrianwurzeln erhielt man durch Äthanolextraktion 6 g Extraktivstoffe.

Im Hauptversuch wurden 125 g Baldrianwurzeln erschöpfend mit Äthanol extrahiert, das Äthanol weitgehend abdestilliert und der erhaltene Extrakt mit 600 g auf 40°C erwärmtem Witepsol vermischt. Das Rest-Lösungsmittel wurde auf dem Rotationsverdampfer entfernt und die noch warme Masse wurde zu Zäpfchen gegossen. Gewicht pro Zäpfchen: 2,05 g.

Beispiel 3

Herstellung von ca. 100 normierten Baldrianzäpfchen zu 2,0 g mit einem Gehalt von 10 mg Valepotriaten pro Zäpfchen. 50 g Baldrianwurzeln wurden mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde schonend bis zur zähflüssigen Konsistenz eingengt und mit 50 g geschmolzenem Witepsol versetzt. Anschließend wurde das Rest-Lösungsmittel auf dem Rotationsverdampfer entfernt.

Die analytische Bestimmung der Valepotriate ergab in der beim Abkühlen auf Zimmertemperatur erstarrten Masse einen Gehalt von 3,35% Valepotriaten.

Von dieser Masse wurden 30 g abgewogen, mit 170 g geschmolzenem Witepsol gemischt, vorsichtig bis zur homogenen Schmelze erwärmt und sofort danach ausgegossen. Ergebnis: 98 Zäpfchen mit Durchschnittsgewicht 2 g und einem Wirkstoffgehalt von 9,5–10,3 mg

Valepotriaten.

Beispiel 4

Herstellung von Hopfenzäpfchen mit je 5 mg Hopfendrüsen: In 120 g geschmolzenes Witepsol werden 300 mg *Glandulae lupuli* eingerührt. Dabei zerplatzen die Drüsen und geben das ätherische Öl frei, das sich homogen in der geschmolzenen Fettmasse verteilt.

Nach kurzer Rührzeit können die Zäpfchen gegossen werden.

Weitere Beispiele

In entsprechender Weise können auch andere Zubereitungsformen wie Pflaster, Pellets oder lipophile Tabletten mit Pflanzen, Pflanzenteilen oder Pflanzenextrakten, gegebenenfalls mit Normierung auf einen definierten Gehalt, hergestellt werden.

Statt der pflanzlichen Bestandteile können in entsprechender Weise frische, chemisch veränderte, getrocknete oder extrahierte Tierorgane wie Milz-, Leber-, Hypophysen-, Placentahomogenate, Organ- oder Blutextrakte, pyrogenfreie Bakterien- oder Pilzextrakte Verwendung finden.

In entsprechender Weise können auch Gewebekulturen aus pflanzlichen oder tierischen Zellen wie beispielsweise Algensuspensionen, Pilzkulturen, Hormon- oder Enzymsubstrate oder deren Extrakte, gegebenenfalls nach chemischer Vorbehandlung, verarbeitet werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von konzentrierten, homogenen, normierbaren gewebe- oder extrakt-haltigen Zäpfchen, Pflastern, Pellets, Tabletten und dergleichen bei Raumtemperatur festen Zubereitungen auf der Basis lipoider Grundlagen bzw. zur Herstellung derartiger lipoider, extrakt-haltiger Grundlagen selbst, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) in erster Stufe die getrockneten oder frischen Pflanzen oder Pflanzenteile, Tierorgane, Gewebekulturen oder deren Mischungen mit einem bei Raumtemperatur flüssigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch oder einem durch Druck zur flüssigen Zustandsform verdichteten Gas oder Gasgemisch extrahiert, b) in zweiter Stufe den flüssigen Extrakt gegebenenfalls bis zur Sirupdicke oder zur zähflüssigen bis harzigen Konsistenz konzentriert und unmittelbar daran anschließend mit dem lipophilen, geschmolzenen, bei Raumtemperatur festen Träger (z. B. Kakaobutter, Adeps solidus etc.) mischt.

2. Verfahren nach 1, dadurch gekennzeichnet, daß man statt eines Extrakts eine Mischung aus 2 oder mehreren Extrakten verwendet.

3. Verfahren nach 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man frische oder getrocknete, gegebenenfalls zerkleinerte pflanzliche oder tierische Gewebe oder deren Mischungen oder andere wirksame Bestandteile zumischt.

4. Verfahren nach 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Zusatzstoffe wie Aromen, Antioxidantien, galenische Hilfsstoffe etc. zumischt.

5. Verfahren nach 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in dritter Stufe aus dieser Masse, gegebe-

nenfalls nach Entfernung des Rest-Lösungsmittels, sofort eine galenische Darreichungsform wie Zäpfchen, Pflaster, Pellets, Tabletten oder dergleichen Darreichungsformen herstellt.

6. Verfahren nach 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, 5
daß man die extrakthaltige lipoiden Masse, gegebenenfalls nach Entfernung des Rest-Lösungsmittels, zur festen Zustandsform erkalten läßt und erst vor der Formgebung durch Wiedererwärmen verflüssigt. 10

7. Verfahren nach 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man mit dem erkalteten Extrakt nach Anspruch 1 Darreichungsformen nach Anspruch 5 ohne vorherige Erwärmung herstellt. 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65